

Crosslinked flavonoid microcapsules esp. for anti-skin ageing cosmetic - are useful in cosmetic, pharmaceutical and edible compsns., esp. as radical scavengers and antioxidants

Patent Number : FR2715582

International patents classification : A23L-001/22 A61K-009/50 B01J-013/02 B01J-013/14 B01J-013/16 A23L-001/00 A23L-003/345 A61K-007/00 A61K-007/48 A61K-035/78 A61K-047/46

• Abstract :

FR2715582 A Microcapsules have wall comprising crosslinked flavonoids, esp. formed by interfacial crosslinking between flavonoids and a diacid chloride.

Also claimed are (A) prodn. of microcapsules by (a) emulsifying flavonoid soln. in a hydrophobic phase to form W/O emulsion, (b) agitating emulsion while adding crosslinking agent in liq. miscible with hydrophobic phase to form microcapsules for recovery; and (B) compsn., esp. cosmetic, pharmaceutical, dermatological, dietetic or food compsn., contg. the microcapsules.

The flavonoids are derived from fruit juices or plant extracts, e.g. procyanidolic oligomers (PCO) or catechins. The microcapsule walls may also contain crosslinked proteins (esp. enzymes) and/or polysaccharides.

USE - Used as cosmetic treatment for humans to prevent skin ageing esp. resulting from exposure to actinic radiation (claimed).

ADVANTAGE - The crosslinked flavonoids have comparable radical-scavenging and/or antioxidant activity to non-crosslinked flavonoids. (Dwg.0/0)

• Publication data :

Patent Family : FR2715582 A1 19950804 DW1995-37 B01J-013/02 38p * AP: 1994FR-0001146 19940202
WO9521018 A1 19950810 DW1995-37 B01J-013/16 Fre 49p
AP: 1995WO-FR00116 19950201 DSNW: AM AT AU BB BG BR BY CA CH CN CZ DE DK EE ES FI GB GE HU JP KE KG KP KR KZ LK LR LT LU LV MD MG MN MW MX NL NO NZ PL PT RO RU SD SE SI SK TJ TT UA US UZ VN DSRW: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT KE LU MC MW NL OA PT SD SE SZ
AU9516665 A 19950821 DW1995-47 B01J-013/16 FD: Based on WO9521018 AP: 1995AU-0016665 19950201
EP-691886 A1 19960117 DW1996-08 B01J-013/16 Fre FD: Based on WO9521018 AP: 1995EP-0908292 19950201; 1995WO-FR00116 19950201 DSR: BE CH DE ES FR GB GR IT LI NL JP08508677 W 19960917 DW1997-04 B01J-013/14 44p FD: Based on WO9521018 AP: 1995JP-0520415 19950201; 1995WO-FR00116 19950201
MX9504117 A1 19970601 DW1998-25 B01J-013/16 AP: 1995MX-0004117 19950927
AU-690215 B 19980423 DW1998-28 B01J-013/16 FD: Previous Publ. AU9516665; Based on WO9521018 AP: 1995AU-0016665 19950201

US5780060

A 19980714 DW1998-35 A61K-009/50
FD: Based on WO9521018 AP: 1995WO-FR00116 19950201; 1995US-0525619 19950927
EP-691886 B1 19990428 DW1999-21 B01J-013/16 Fre FD: Based on WO9521018 AP: 1995EP-0908292 19950201; 1995WO-FR00116 19950201 DSR: BE CH DE ES FR GB GR IT LI NL DE69509309 E 19990602 DW1999-28 B01J-013/16 FD: Based on EP-691886; Based on WO9521018 AP: 1995DE-6009309 19950201; 1995EP-0908292 19950201; 1995WO-FR00116 19950201
ES2130594 T3 19990701 DW1999-33 B01J-013/16 FD: Based on EP-691886 AP: 1995EP-0908292 19950201
MX-201720 B 20010504 DW2002-27 A23L-001/22 AP: 1995MX-0004117 19950927
KR-382044 B 20030723 DW2004-09 B01J-013/16 FD: Previous Publ. KR96001695; Based on WO9521018 AP: 1995WO-FR00116 19950201; 1995KR-0704261 19950930
JP3583133 B2 20041027 DW2004-70 B01J-013/14 24p FD: Previous Publ. JP8508677; Based on WO9521018 AP: 1995JP-0520415 19950201; 1995WO-FR00116 19950201
CA2159353 C 20050510 DW2005-32 B01J-013/16 Eng FD: Based on WO9521018 AP: 1995CA-2159353 19950201; 1995WO-FR00116 19950201

Priority n° : 1994FR-0001146 19940202

Covered countries : 61

Publications count : 15

Cited patents : 03Jnl.Ref

• Patentee & Inventor(s) :

Patent assignee : (CNRS) CENT NAT RECH SCI
(CNRS) CNRS CENT NAT RECH SCI
Inventor(s) : ANDRY M; LEVY M

• Accession codes :

• Derwent codes :

• Update codes :

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Accession N° : 1995-276944 [37]
Sec. Acc. n° CPI : C1995-125496

Manual code : CPI: B04-A10H B12-M11E
B14-E11 B14-N17 B14-R01 B14-S08 D03-
H01P D03-H01T2 D05-C03 D08-B08 D08-
B09A D08-B11
Derwent Classes : B07 D13 D16 D21
Compound Numbers : R00701-M

Basic update code :1995-37
Equiv. update code :1995-37; 1995-47;
1996-08; 1998-25; 1998-28; 1998-35; 1999-
21; 1999-28; 1999-33; 2002-27; 2004-09;
2004-70; 2005-32

Others :
UE4

2002-04; 2004-02; 2004-11; 2005-05

THIS PAGE BLANK (USPTO)

① RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 715 582

⑫ N° d'enregistrement national : **94 01146**

⑬ Int Cl[®] : B 01 J 13/02, 13/16, A 61 K 9/50, 7/48, A 23 L 3/3454

⑭

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

② Date de dépôt : 02.02.94.

③ Priorité :

④ Date de la mise à disposition du public de la
demande : 04.08.95 Bulletin 95/31.

⑤ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦ Demandeur(s) : **CENTRE NATIONAL DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE** Etablissement public à
caractère scientifique et technique — FR.

⑧ Inventeur(s) : Levy Marie-Christine et Andry Marie-
Christine.

⑨ Titulaire(s) :

⑩ Mandataire : Cabinet Beau de Loménie.

⑪ Microcapsules à paroi de flavonoïde réticulée et compositions en contenant.

⑫ Des microcapsules à base de flavonoïdes réticulés
sont décrites. Ces microcapsules sont obtenues par réticu-
lation interfaciale de flavonoïdes. Ces microcapsules, incor-
porées dans une composition, telle qu'une composition
cosmétique, pharmaceutique, diététique ou alimentaire,
permettent de prévenir toute modification de la coloration
de cette composition, tout en conservant l'activité des fla-
vonoïdes, notamment anti-radicalaire et/ou anti-oxydante.

FR 2 715 582 - A1



La présente invention concerne essentiellement l'application aux flavonoïdes de la réticulation interfaciale au moyen de chlorures de diacides pour former des microcapsules, les microcapsules ainsi réalisées, leurs procédés de fabrication ainsi que les compositions contenant les microcapsules ainsi obtenues
5 telles que compositions cosmétiques, pharmaceutiques, alimentaires, diététiques.

Les flavonoïdes constituent un groupe de substances polyphénoliques largement répandues dans le règne végétal. Ces composés, parmi lesquels notamment les oligomères procyanidoliques ou OPC, possèdent des propriétés biologiques intéressantes liées en particulier à leur activité anti-radicalaire. Par
10 exemple, ils peuvent prévenir les effets nocifs des radicaux libres sur la peau et ainsi jouer un rôle de protection contre les radiations solaires, contre le vieillissement de la peau, un rôle anti-carcinogène. Ils peuvent aussi prévenir l'érythème et la couperose. En outre, ils possèdent des propriétés utilisables en thérapeutique, en particulier en dermatologie et pour applications sur les muqueuses,
15 telles que des propriétés anti-inflammatoires, des propriétés vasculo-protectrices (traitement des ecchymoses, pétéchies, gingivorragies, épistaxis....), des propriétés anti-allergiques, anti-ulcéreuses, anti-bactériennes, anti-virales, anti-cancéreuses. Enfin, ajoutés à des aliments ou produits diététiques, ils peuvent tout à la fois assurer la conservation des préparations auxquels ils sont incorporés, par
20 action anti-oxydante, et constituer un apport intéressant de substances anti-radicalaires, permettant la prévention des maladies dues aux radicaux libres.

Ils ont ainsi des applications notamment dans les domaines cosmétique, pharmaceutique, alimentaire et diététique. Toutefois, il n'est souvent pas possible de les incorporer à certaines préparations, telles que par exemple des
25 préparations à usage cosmétique ou dermatologique, en raison de la coloration foncée que ces substances relativement instables communiquent aux dites préparations.

De même les dérivés anthocyaniques, substances polyphénoliques colorées appartenant également au groupe des flavonoïdes (F.J. Francis, Crit. Rev.
30 Food Sci. Nutri., 1989, 28, 273-314), présentent aussi une activité anti-radicalaire et sont doués de propriétés biologiques intéressantes, notamment sur la perméabilité et la résistance capillaire. Toutefois ils ne peuvent généralement pas être incorporées à certaines préparations telles que par exemple des préparations à usage cosmétique ou dermatologique en raison de leur fort pouvoir colorant.

Il est connu que l'on peut préparer des polymères de haut poids moléculaire par polycondensation interfaciale de diphénols, tels que le bisphénol A, avec les chlorures de diacides (W. M. Eareckson, J. Polymer Sci., 1959, 40, 399-406). Sur ce principe, S. Suzuki et al. (Chem. Pharm. Bull., 1968, 6, 1629-
5 1631) ont obtenu des microcapsules en appliquant la réaction de polycondensation entre le bisphénol A et le chlorure de sébacoyl à une émulsion.

Toutefois, aucun document de la littérature antérieure ne décrit la préparation de microcapsules par réticulation interfaciale de flavonoïdes.

Dans le cadre de l'invention, il a été découvert de manière inattendue
10 que si l'on réalisait une réticulation interfaciale de flavonoïdes, on obtenait un produit, en particulier des microcapsules, particulièrement stable notamment en présence d'un milieu aqueux, tout en préservant l'activité initiale de ces flavonoïdes, en particulier une activité biologique, notamment anti-radicalaire, ce qui est particulièrement remarquable.

15 Il a en outre été observé que ce produit, incorporé dans une composition, évite les risques d'instabilité de cette composition, notamment en ce qui concerne sa coloration, corrélatifs à la présence au sein de cette composition de flavonoïdes susceptibles de se dégrader.

Ainsi, la présente invention a principalement pour objet de résoudre le
20 nouveau problème technique consistant en la fourniture d'une solution permettant de préparer un produit à partir de flavonoïdes qui, incorporé à une composition, n'en altère pas la stabilité, en particulier la stabilité de coloration.

La présente invention a également pour but principal de fournir une solution permettant d'empêcher la diffusion de flavonoïdes, notamment à l'état
25 dissous, dans l'ensemble de la composition dans laquelle ils sont incorporés.

Ainsi, la présente invention permet de prévenir toute modification de coloration au cours du temps d'une composition contenant des flavonoïdes.

La présente invention a encore pour but principal de fournir une solution permettant de préparer un produit qui ne tache pas la peau à partir de
30 flavonoïdes et en particulier de dérivés anthocyaniques, en permettant ainsi leur incorporation dans des préparations cosmétiques ou pharmaceutiques destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses.

La présente invention a encore pour but principal de résoudre le nouveau problème technique consistant en la fourniture d'une solution permettant

de préparer un produit de couleur stable à partir de flavonoïdes, en rendant ainsi possible la préparation de compositions à usage cosmétique ou pharmaceutique, en particulier dermatologique, alimentaire ou diététique.

5 La présente invention a encore pour but principal de résoudre le nouveau problème technique consistant en la fourniture d'une solution permettant de préparer une forme stable de flavonoïdes tout en préservant l'activité initiale spécifique de ces flavonoïdes.

10 La présente invention a encore pour but principal de résoudre le nouveau problème technique consistant en la fourniture d'une solution permettant de préparer un produit stable à partir de flavonoïdes, en particulier des microcapsules, préservant l'activité initiale de ces flavonoïdes tout en permettant éventuellement l'encapsulation d'une ou plusieurs substances actives à l'état de solution, de suspension ou d'émulsion, permettant ainsi d'accroître l'activité biologique de ce produit ou de ces microcapsules.

15 La présente invention a encore pour but de résoudre les nouveaux problèmes techniques énoncés ci-dessus avec l'utilisation de procédés de fabrication simples, utilisables à l'échelle industrielle et en particulier cosmétique, pharmaceutique, alimentaire ou diététique. De préférence, cette solution doit permettre de préparer des microcapsules ayant une taille de particules réglable à
20 volonté, en particulier dans une plage de dimension allant de moins d'un micromètre à plus d'un millimètre.

L'ensemble de ces problèmes techniques est résolu pour la première fois par la présente invention de manière simple, fiable, utilisable à l'échelle industrielle, en particulier cosmétique ou pharmaceutique, alimentaire ou diététique.

25 Ainsi, selon la présente invention, il a été découvert de manière parfaitement inattendue, que l'on pouvait obtenir des microcapsules en déclenchant une réaction de polycondensation entre un flavonoïde et un chlorure de diacide à l'interface des phases d'une émulsion, de préférence de type "eau-dans-l'huile". Dans ce cadre, on émulsionne tout d'abord la solution aqueuse du flavonoïde au
30 sein d'une phase hydrophobe, puis on ajoute la solution du chlorure de diacide à l'émulsion. On constate alors qu'il se forme à l'interface des gouttelettes aqueuses, par suite de l'établissement de liaisons ester entre le chlorure de diacide et des fonctions phénol du flavonoïde, des membranes constituées de molécules réticulées du flavonoïde. Après réaction, ces membranes forment donc des micro-

capsules qui peuvent être facilement séparées du milieu réactionnel et soumises à des lavages qui éliminent le flavonoïde non impliqué dans la membrane.

D'autre part, ces microcapsules sont suffisamment stables pour subir une lyophilisation sans aucune destruction de leur structure et reprennent une
5 forme sphérique après réhydratation, ce qui constitue encore un avantage technique déterminant de l'invention.

Ainsi, selon un premier aspect, la présente invention couvre des microcapsules caractérisées en ce qu'elles comprennent une paroi à base de flavonoïde réticulé, en particulier au moyen d'une réticulation interfaciale entre le
10 flavonoïde et un chlorure de diacide.

Selon un mode de réalisation avantageux, ces microcapsules sont caractérisées en ce qu'elles comprennent une protéine ou un polysaccharide, ou un mélange des deux. Avantageusement, la paroi des microcapsules peut également comprendre une protéine et/ou un polysaccharide co-réticulé avec le flavonoïde
15 précité.

Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux, la protéine précitée peut être douée d'une activité biologique spécifique, telle qu'une activité enzymatique, comme par exemple la catalase, la superoxyde dismutase, ou la glutathion peroxydase, et dans ce cas cette activité peut s'ajouter utilement à
20 l'activité propre du flavonoïde.

Selon un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, les microcapsules précitées peuvent être préparées à partir d'un seul flavonoïde ou de mélanges d'origine naturelle ou non contenant des flavonoïdes, tels que par exemple les jus de fruits ou les extraits de plantes ou de parties de plantes.

25 Selon un autre mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, les flavonoïdes précités utilisés pour préparer les microcapsules précitées peuvent être choisis parmi le groupe consistant d'une flavone, telle que l'apigénol, le lutéolol, un flavonol comme la quercétine, le kaempferol, ou un hétéroside de flavonol, comme la rutine et ses dérivés, une flavanone comme la
30 flavanone, la naringénine, l'hespérétine, ou un hétéroside de flavanone comme la naringine, l'hespéridine, la diosmine, ou un dérivé de flavanone comme le diosmoside, une chalcone telle que l'isoliquiritigénine ou l'hespéridine méthyl-chalcone, un flavanonol tel que le taxifoliol ou une substance dérivée de taxifoliol telle que la silybine, la silychristine, la silydianine, un flavan-3-ol tel que la (+)

catéchine, la (-) épicatechine, un polymère formé d'unités de structure de base flavan-3-ol, généralement désigné sous le nom de "proanthocyanidine" ou sous l'expression "tanin condensé", en particulier un oligomère comprenant de 2 à 8 de ces unités, appelé généralement "oligomère procyanidolique" (OPC), un antho-
5 cyanoside comme le malvoside ou un mélange contenant un ou plusieurs flavo-
noïdes, en particulier sous la forme d'extraits de fruits ou d'extraits de plantes ou de parties de plantes.

En particulier, le mélange de flavonoïdes précité est de préférence choisi dans le groupe constitué par des mélanges de citroflavonoïdes extraits de
10 divers Citrus (Rutacées), un mélange de flavonoïdes extrait de Silybum marianum (Composées) ou la silymarine, les extraits de Gingko biloba (Ginkgoacées), les extraits riches en anthocyanosides de myrtille, de fruits de cassis, de peaux de raisin, de feuille de vigne rouge, les jus de fruits tels que les jus de raisin, de cassis, tels quels ou concentrés ou desséchés notamment par nébulisation ou
15 lyophilisation, les vins rouges, tels quels ou concentrés ou desséchés, ou leurs divers mélanges.

Selon un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, la protéine précitée peut être choisie parmi le groupe consistant des albumines comme la sérumalbumine, l'ovalbumine, l'alpha-lactalbumine, les globulines, le
20 fibrinogène, la caséine, les protéines végétales telles que les protéines du soja, les glutélines qui de préférence auront été dégradées, les scléroprotéines solubilisées, le collagène, l'atélocollagène, la gélatine, les hydrolysats de gélatine, les peptones, l'hémoglobine, les enzymes telles que la catalase, la superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase, des mélanges contenant des protéines hydrophiles, tels que
25 le lait entier ou écrémé totalement ou partiellement, le lait en poudre, le lait condensé, les protéines du lactosérum, la farine de soja, les mélanges d'atélocollagène et de glycosaminoglycanes.

Selon un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, le polysaccharide précité peut être choisi parmi le groupe consistant des dextrans, de
30 l'acide alginique et ses sels hydrosolubles, en particulier l'alginate de sodium, les gommes végétales, les carraghénanes, les pectines, les dérivés solubles d'amidon, les dérivés solubles de cellulose, les glycosaminoglycanes.

Selon encore un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, les microcapsules précitées sont préparées par réticulation interfaciale à partir

d'une émulsion de type eau-dans-l'huile dont la phase aqueuse contient de 1 % à 40 %, de préférence entre 1 et 20 % en poids de flavonoïdes par rapport au poids total de la phase aqueuse. Lorsque une protéine précitée et/ou un polysaccharide précité est présent, la concentration totale dans la phase aqueuse de cette, ou de ces, substance(s) est comprise avantageusement entre 0,1 et 20 % en poids, de préférence entre 1 et 5 % en poids, par rapport au poids total de la phase aqueuse.

Selon encore un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, les microcapsules précitées sont préparées par réticulation interfaciale à partir d'une émulsion de type eau-dans-l'huile dont la phase aqueuse contenant le flavonoïde ou le mélange de flavonoïdes, éventuellement additionné d'une protéine et/ou d'un polysaccharide, renferme en outre une ou plusieurs substances actives incorporées à l'état de solution, de suspension ou d'émulsion, en particulier une substance minérale réfléchissante des radiations solaires, de préférence insoluble, une huile végétale, ou une solution huileuse contenant une substance active lipophile telle qu'un filtre solaire liposoluble.

Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux, les substances actives incorporées dans les microcapsules selon l'invention peuvent être choisies parmi le groupe consistant d'une substance minérale réfléchissante des radiations solaires, telle qu'un oxyde de fer, l'oxyde de titane, l'oxyde de zinc, le talc, le kaolin, une huile végétale telle qu'une huile de germes de céréales ou une huile de foie de poisson désodorisée, ou une solution huileuse d'une substance liposoluble telle que la vitamine A, la vitamine D2, la vitamine E ou tocophérol, un acide gras essentiel tel que l'acide linoléique, l'acide linoléique, l'acide arachidonique, une céramide, un dérivé liposoluble d'acide ascorbique tel que le palmitate d'ascorbyle, ou un filtre solaire liposoluble tel qu'un ester cinnamique, un ester paraaminobenzoïque, un ester salicylique, une benzophénone, le benzylidène camphre et ses dérivés, un dérivé du dibenzoylméthane, un benzimidazole, ou une substance photoactive telle que le bergaptène ou tout autre dérivé du psoralène, ou encore un mélange contenant plusieurs substances actives.

Selon un deuxième aspect, la présente invention couvre également un procédé de fabrication des microcapsules telles que précédemment définies, caractérisé en ce qu'on réalise une réticulation interfaciale d'une émulsion de type eau-dans-l'huile, comprenant les étapes essentielles suivantes :

- a) on prépare une solution aqueuse contenant le flavonoïde ou le mélange de flavonoïdes à réticuler,
- b) on émulsionne cette solution aqueuse dans une phase hydrophobe, de sorte que
5 la phase hydrophobe constitue la phase continue dans laquelle la phase aqueuse forme la phase dispersée,
- c) on ajoute à l'émulsion ainsi obtenue l'agent réticulant dissous dans un liquide miscible à la phase hydrophobe, sous agitation, pour réaliser une réticulation inter-
10 faciale de l'agent réticulant et du ou des flavonoïde(s) contenu(s) dans la phase aqueuse jusqu'à la formation de microcapsules dont la paroi comprend le ou les flavonoïde(s) réticulé(s) par l'agent réticulant,
- d) on recueille les microcapsules ainsi formées.

15

Selon une variante de réalisation de ce procédé, on ajoute à la solution aqueuse préparée à l'étape a) précitée une protéine et/ou un polysaccharide, la paroi des microcapsules formées à l'étape c) précitée comprenant le ou les flavonoïde(s) co-réticulé(s) avec ladite protéine et/ou ledit polysaccharide, par l'agent réticulant.

20

Selon une autre variante de réalisation, qui peut être éventuellement combinée à la précédente, les microcapsules recueillies à l'étape d) précitée sont lyophilisées.

25

Selon un mode de réalisation avantageux de ce procédé, l'agent réticulant comprend un chlorure de diacide, de préférence choisi parmi le groupe consistant d'un chlorure de diacide aliphatique ou aromatique, tel que le chlorure de sébacoyale, le chlorure de succinyle, le chlorure d'adipoyale, le chlorure de téréphtaloyle, le chlorure de glutaryle. La concentration en chlorure de diacide sera de préférence comprise entre 0,2 % et 10 % en poids du poids total du milieu réactionnel.

30

Par ailleurs, le temps de réaction est naturellement variable en fonction des réactifs utilisés et notamment de la nature du chlorure de diacide. Généralement, le temps de réaction sera compris entre 5 min et 1 h et avantageusement sera compris entre 15 et 30 min.

D'autre part, il est avantageux que le pH de la réaction soit compris entre 8 et 14, et encore mieux entre 9 et 12. Pour assurer ce pH réactionnel, on peut utiliser des solutions tampons ou des solutions d'un agent alcalin, tel que la soude ou la potasse.

5 Comme substances utilisées pour constituer la phase hydrophobe, on pourra utiliser des substances liquides bien connues de l'homme de l'art.

Les substances liquides hydrophobes actuellement préférées sont choisies parmi le groupe consistant des hydrocarbures halogénés ou non, tels que le cyclohexane, le chloroforme ou le dichlorométhane, des esters d'acides gras, tels
10 que le myristate d'isopropyle ou l'oléate d'éthyle, des mélanges d'esters d'acides gras disponibles dans le commerce, tels que par exemple le produit Dragoxat[®], commercialisé par la firme DRAGOCO, des huiles végétales, telles que l'huile d'olive, l'huile d'amande douce ou l'huile d'arachide, des huiles minérales, telles qu'une huile de paraffine, et tout mélange de ces substances liquides hydrophobes.

15 La solution aqueuse est émulsionnée dans la phase hydrophobe (étape b) précitée) en utilisant l'une des techniques bien connues de l'homme du métier, notamment en jouant sur les proportions respectives de la solution aqueuse et de la phase hydrophobe, et/ou en utilisant un ou plusieurs agents tensio-actifs, de préférence présentant une valeur basse de HLB, choisi en particulier parmi les
20 esters de sorbitan, tels que le Span 85[®], les esters gras de glycérol, tels que le monooléate de glycérol, les esters gras de glycol, tels que le stéarate d'éthylèneglycol.

Cette étape d'émulsification est réalisée sous agitation par tout moyen approprié, en particulier par agitation mécanique ou au moyen d'ultrasons ou
25 encore au moyen d'un homogénéiseur haute pression, par exemple un homogénéiseur fonctionnant jusqu'à 700 bars, disponible dans le commerce. L'utilisation d'un homogénéiseur haute pression est particulièrement avantageuse lorsque l'on souhaite obtenir des gouttelettes particulièrement fines.

En général, il est nécessaire de réaliser des lavages des microcapsules
30 obtenues après réticulation, afin d'éliminer l'excès d'agent réticulant ainsi que le ou les flavonoïde(s) n'ayant pas réagi ou non encapsulé(s) dans les microcapsules. Pour effectuer cette opération, les microcapsules sont séparées du milieu réactionnel par centrifugation ou décantation ou tout autre moyen approprié, puis lavées par remise en suspension successivement dans un liquide hydrophobe tel

que l'un des liquides utilisés pour constituer la phase hydrophobe de l'émulsion initiale, puis dans un alcool tel que l'éthanol ou le méthanol, purs ou dilués d'eau, puis dans l'eau.

5 Ainsi, le procédé selon l'invention permet de régler à volonté la taille des microparticules, en particulier dans une plage de dimension allant de moins d'un micromètre à plus d'un millimètre. Généralement, le diamètre des microcapsules selon l'invention se situe dans l'intervalle compris entre 0,1 μm (micromètre) et 3 mm.

10 Selon encore un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, les microcapsules à paroi de flavonoïdes réticulés selon la présente invention peuvent être utilisées brutes de fabrication, dites fraîches. Dans ce cas, elles contiennent de la phase aqueuse, ce qui facilite leur incorporation à des véhicules hydrophiles.

15 Egalement, selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, les microcapsules précitées peuvent se présenter sous forme d'une suspension aqueuse dont on peut ajuster la concentration, et qui est directement incorporable aux formulations comportant un véhicule hydrophile.

20 Selon un autre mode de réalisation avantageux de l'invention, les microcapsules à paroi de flavonoïdes réticulés selon la présente invention peuvent être sous forme desséchée, notamment par lyophilisation, ce qui constitue un moyen aisé et fiable de stockage.

25 Ainsi, selon un mode de réalisation avantageux, les microcapsules précitées se présentent sous forme d'une poudre lyophilisée. Dans le cadre de l'invention, les microcapsules à paroi de flavonoïdes réticulés reprennent aisément une forme sphérique après réhydratation tout en conservant leur activité initiale.

30 Selon un troisième aspect, la présente invention couvre également un procédé de fabrication des microcapsules précitées, caractérisé en ce qu'on réalise une réticulation interfaciale d'une émulsion de type eau-dans-l'huile, comprenant les étapes essentielles suivantes :

a) on prépare une solution aqueuse contenant le flavonoïde ou le mélange de flavonoïdes, éventuellement additionné d'une protéine et/ou d'un polysaccharide et on incorpore à cette solution une ou plusieurs substances actives hydrosolubles ou liposolubles, par dissolution, dispersion, ou émulsification,

b) on émulsionne cette solution aqueuse au sein d'une phase hydrophobe de manière à ce que la phase hydrophobe constitue la phase continue dans laquelle la phase aqueuse forme la phase dispersée,

5 c) on ajoute à l'émulsion ainsi obtenue l'agent réticulant dissous dans un liquide miscible à la phase hydrophobe sous agitation pour réaliser une réticulation interfaciale du ou des flavonoïde(s) contenu(s) dans la phase aqueuse jusqu'à la formation de microcapsules dont la paroi comprend le ou les flavonoïde(s) réticulé(s) par l'agent réticulant ou éventuellement le ou les flavonoïde(s) co-
10 réticulé(s) avec la protéine et/ou le polysaccharide ajoutés à la phase aqueuse initiale,

d) on recueille les microcapsules ainsi formées contenant une ou plusieurs substances actives à l'état de solutions, de suspensions ou d'émulsions,

15

et si nécessaire,

e) on soumet les microcapsules à des lavages afin d'éliminer l'agent réticulant en excès et le ou les flavonoïdes non impliqués dans la formation de la membrane.

20

Selon une variante de réalisation, les microcapsules recueillies à l'étape d) ou e) précitée sont lyophilisées.

Selon un quatrième aspect, la présente invention couvre encore des compositions, en particulier des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques, des compositions diététiques, ou des compositions
25 alimentaires, caractérisées en ce qu'elles comprennent des microcapsules à paroi de flavonoïde(s) réticulé(s) telles que précédemment définies.

Selon un mode de réalisation avantageux, la concentration en microcapsules de flavonoïdes selon l'invention sera comprise entre 0,01 et 10 % en poids du poids total de la composition finale, encore mieux entre 0,1 et 5 % en poids de
30 la composition finale.

Comme il a été dit précédemment, les microcapsules de l'invention à base de paroi de flavonoïdes réticulés conservent l'activité initiale des flavonoïdes. En conséquence, elles sont particulièrement utiles pour agir comme piègeur de

radicaux libres grâce à leur activité anti-radicalaire. De ce fait, ces microcapsules sont avantageusement utilisées dans des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques, destinées à prévenir le vieillissement cutané, notamment le vieillissement actinique.

5 Ainsi également, et selon un cinquième aspect, la présente invention couvre encore une méthode de traitement cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, d'un être humain pour la prévention du vieillissement cutané, notamment du vieillissement actinique dû généralement aux radicaux libres, caractérisée en ce qu'on applique une quantité efficace de microcapsules à
10 paroi de flavonoïdes réticulés selon l'invention, éventuellement incluses dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable, sur les zones de la peau ou des cheveux sensibles à l'action des radicaux libres, notamment les radicaux libres résultant d'une exposition actinique. Lors de ce traitement, la concentration en microcapsules sera habituellement com-
15 prise entre 0,01 et 10 % en poids, et de préférence entre 0,1 et 5 % en poids de la composition contenant les microcapsules.

Naturellement, ces compositions peuvent se présenter sous diverses formes cosmétiquement, pharmaceutiquement, alimentaires ou diététiquement acceptables. Ces formes sont bien connues à l'homme de l'art. On citera à titre
20 d'exemples non limitatifs des crèmes, des pommades, des lotions capillaires, des gels, des laits, des suspensions, des poudres, des gélules.

Enfin, selon un sixième aspect, la présente invention couvre encore un procédé de préparation d'une composition incorporant un ou plusieurs flavonoïdes, caractérisé en ce qu'en vue de prévenir toute modification de coloration de la com-
25 position au cours du temps, tout en conservant l'activité des flavonoïdes, notamment l'activité anti-radicalaire, et/ou anti-oxydante et/ou biologique, ces derniers sont incorporés dans ladite composition sous forme de microcapsules telles que définies précédemment ou obtenues par la mise en oeuvre du procédé décrit ci-dessus.

30 Il est à noter que dans le cadre de l'un ou l'autre des aspects précédents, les diverses variantes de réalisation n'ont pas été répétées mais il est bien clair que l'invention couvre pour chacun des aspects, toutes les variantes de réalisation qui ont pu être décrites précédemment ou dans la suite de la description pour l'un ou l'autre des aspects de l'invention.

D'autres buts, caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront clairement à la lumière de la description explicative qui va suivre faite en référence à divers exemples de réalisation de l'invention donnés simplement à titre d'illustration et qui ne sauraient donc en aucune façon limiter la portée de l'invention. Dans
5 les exemples, tous les pourcentages sont donnés en poids, sauf indication contraire.

Exemple 1

Fabrication de microcapsules constituées d'oligomères procyanidoliques d'écorce de pin (OPC EP) réticulés par le chlorure de téréphtaloyle (CT)

10

a) Préparation de la phase aqueuse

Dans 3 ml d'un tampon carbonate pH 11 on dissout 300 mg d'OPC EP (SARPAP).

15 b) Emulsification

On émulsionne 3 ml de cette solution dans 15 ml de cyclohexane additionné de 5 % de Span 85[®], par agitation à 3000 rpm.

c) Addition de l'agent réticulant

20

Après 5 min, on ajoute à l'émulsion 20 ml d'une solution à 5 % (p/v) de CT (Janssen Chimica) dans un mélange de chloroforme: cyclohexane 1:4 (v/v) et l'agitation est maintenue pendant 30 min.

d) Lavages

25

Les microcapsules sont séparées par centrifugation et lavées par remise en suspension successivement dans le cyclohexane, dans l'alcool à 95 % additionné de 2 % de Tween 20[®], dans l'alcool à 95 % et finalement dans l'eau distillée.

On obtient un sédiment beige de microcapsules. L'examen en microscopie optique montre de belles microcapsules rondes, transparentes, très
30 indépendantes, de taille 5 à 20 μ m. Les microcapsules sont intactes après lyophilisation. L'examen en microscopie électronique à balayage montre des particules bien individualisées avec une membrane continue.

Stabilité : A l'état de suspension aqueuse, les microparticules peuvent être conservées au moins 7 mois à +4°C, au moins 1 mois à 20°C, et au moins 3 semaines à + 45°C: les microcapsules sont intactes, leur couleur n'est pas modifiée, et le surnageant est incolore.

5

Activité anti-radicalaire des microcapsules lyophilisées :

La mesure de l'activité anti-radicalaire a été effectuée conformément au test d'activité décrit à l'exemple 26.

10 Le résultat de ce test est exprimé en pourcentage de piégeage des radicaux libres par rapport à un échantillon témoin ne contenant pas de piégeur de radicaux libres. Par ailleurs, on a également mesuré la conservation de l'activité anti-radicalaire, donc de piégeage des radicaux libres, en effectuant une comparaison avec des flavonoïdes non réticulés, ici des oligomères procyanidoliques de pépins de raisin (OPC PR).

15 Les résultats figurent au tableau II en fin de description. On rappelle ici que l'activité anti-radicalaire des microcapsules selon l'invention de cet exemple est de $81 \pm 4 \%$ ce qui est essentiellement similaire à l'activité anti-radicalaire des OPC PR de $91 \pm 2 \%$, ce qui démontre la conservation de l'activité initiale des flavonoïdes malgré la réticulation.

20

Exemple 2

Fabrication de microcapsules constituées d'oligomères procyanidoliques d'écorce de pin (OPC EP) réticulés par le chlorure de téréphtaloyle (CT)

25 a) Préparation de la phase aqueuse

Dans 3 ml d'un tampon carbonate pH 9,8 on dissout 300 mg d'OPC EP (SARPAP).

b) Emulsification

30 On émulsionne 3 ml de cette solution dans 15 ml de cyclohexane additionné de 5 % de Span 85[®], par agitation à 3 000 rpm.

c) Addition de l'agent réticulant

Après 5 min, on ajoute à l'émulsion 20 ml d'une solution à 2,5 % (p/v) de CT (Janssen Chimica) dans un mélange de chloroforme: cyclohexane 1:4 (v/v) et l'agitation est maintenue pendant 30 min.

- 5 On obtient un sédiment de couleur chamois formé de microcapsules transparentes de diamètre moyen 30 μm . Les microcapsules sont intactes après un an de conservation à l'état de suspension aqueuse à 20°C. Leur couleur n'a pas changé et le surnageant est parfaitement incolore.

10 Exemple 3

Fabrication de microcapsules constituées d'oligomères procyanidoliques d'écorce de pin (OPC EP) et de sérumalbumine bovine (BSA) co-réticulés par le chlorure de téréphtaloyle (CT).

- 15 Le protocole décrit à l'exemple 1 est appliqué en utilisant comme phase aqueuse une solution renfermant 10 % d'OPC EP et 5% de BSA (Fraction V, Sigma) dans le tampon pH 11.

On obtient un sédiment beige formé de belles microcapsules indépendantes, de diamètre 5–10 μm .

- 20 Stabilité : A l'état de suspension aqueuse, les microparticules peuvent être conservées au moins 7 mois à +4°C, au moins 1 mois à 20°C, et au moins 3 semaines à +45°C : les microcapsules sont intactes, leur couleur n'est pas modifiée, et le surnageant est incolore.

- 25 Résultats de la détermination de l'activité anti-radicalaire sur microcapsules lyophilisées : le piégeage est de 51 ± 1 %. (voir tableau II)

Exemple 4

- 30 Fabrication de microcapsules constituées d'oligomères procyanidoliques d'écorce de pin (OPC EP) et d'ovalbumine réticulés par le chlorure de téréphtaloyle (CT).

Le protocole décrit à l'exemple 1 est appliqué en utilisant comme phase aqueuse une solution renfermant 10 % d'OPC EP et 5 % d'ovalbumine (Sigma) dans un tampon carbonate pH 9,8.

On obtient un sédiment formé de microcapsules de diamètre 10–80 μm .

Exemple 5

5 Fabrication de microcapsules constituées d'oligomères procyanidoliques de pépins de raisins (OPC PR) réticulés par le chlorure de téréphtaloyle (CT).

Le protocole décrit à l'exemple 1 est appliqué en utilisant comme phase aqueuse une solution d'oligomères procyanidoliques de pépins de raisins (OPC PR, SARPAP) à 10 % dans le tampon pH 11.

- 10 On obtient un sédiment chamois formé de belles microcapsules sphériques, transparentes de diamètre 5–25 μm . L'examen en microscope électronique à balayage montre des particules indépendantes à membrane continue. Stabilité : A l'état de suspension aqueuse, les microparticules peuvent être conservées au moins 6 mois à +4°C, au moins 1 mois à 20°C, et au moins
- 15 3 semaines à +45°C : les microcapsules sont intactes, leur couleur n'est pas modifiée, et le surnageant est incolore.

Résultats de la détermination de l'activité anti-radicalaire sur microcapsules lyophilisées : le piégeage est de 71 ± 2 %. (Voir tableau II)

20

Exemple 6

Fabrication de microcapsules constituées d'oligomères procyanidoliques de pépins de raisins (OPC PR) et de protéines du lactosérum co-réticulés par le chlorure de téréphtaloyle (CT).

- 25 Le protocole décrit à l'exemple 1 est appliqué en utilisant comme phase aqueuse une solution renfermant 10 % d'oligomères procyanidoliques de pépins de raisins (OPC PR, SARPAP) et 5 % d'un concentré de protéines du lactosérum (Prosobel S65E, Bel Industries), dans le tampon pH 11.

- 30 On obtient un volumineux sédiment marron clair de microcapsules sphériques de diamètre 5–20 μm . L'examen en microscopie électronique à balayage montre des particules indépendantes à membrane continue.

Stabilité : A l'état de suspension aqueuse, les microparticules peuvent être conservées au moins 7 mois à +4°C, au moins 1 mois à 20°C, et au moins

3 semaines à +45°C : les microcapsules sont intactes, leur couleur n'est pas modifiée, et le surnageant est incolore.

5 Activité anti-radicalaire des microcapsules lyophilisées : le piégeage est de 83±1 %. (Voir tableau II)

Exemple 7.

Fabrication de microcapsules constituées d'oligomères procyanidoliques de pépins de raisins(OPC PR) réticulés par le chlorure de sébacoyl (CS)

10

a) Préparation de la phase aqueuse

Dans 3 ml de soude 2 M, on dissout 300 mg d'OPC PR (SARPAP).

b) Emulsification

15

On émulsionne 3 ml de cette solution dans 15 ml de cyclohexane additionné de 5 % de Span 85[®], par agitation à 3 000 rpm.

c) Addition de l'agent réticulant

20

Après 5 min, on ajoute à l'émulsion 20 ml d'une solution à 5 % (v/v) de CS (SIGMA) dans un mélange de chloroforme: cyclohexane 1:4 (v/v) et l'agitation est maintenue pendant 30 min.

d) Lavages

25

Ils sont effectués comme décrit à l'exemple 1.

On obtient des microcapsules de taille 5-15 µm. L'examen en microscopie électronique à balayage montre des particules indépendantes à membrane continue.

30

Exemple 8

Fabrication de microcapsules constituées d'oligomères procyanidoliques de pépins de raisins (OPC PR) et de protéines du lactosérum co-réiculés par le chlorure de sébacoyl (CS).

5 Le protocole décrit à l'exemple 7 est reproduit en utilisant comme phase aqueuse une solution renfermant 10 % d'OPC PR et 5 % d'un concentré de protéines du lactosérum (Prosobel S65E, Bel Industries) dans la soude 2 M.

 On obtient un volumineux sédiment formé de belles microcapsules de diamètre 10–20 μm .

10

Exemple 9

Fabrication de microcapsules constituées de catéchine réiculée par le chlorure de téréphtaloyle (CT).

15 Le protocole décrit à l'exemple 1 est appliqué en utilisant comme phase aqueuse une solution à 10 % de catéchine ((+)catechin, SIGMA) dans la soude 2 M.

 On obtient un sédiment ocre de belles microcapsules de diamètre 5–15 μm .

20 Stabilité : A l'état de suspension aqueuse, les microparticules peuvent être conservées au moins 1 mois à 20°C, et au moins 3 semaines à + 45°C : les microcapsules sont intactes, leur couleur n'est pas modifiée, et le surnageant est incolore.

25 Activité anti-radicalaire des microcapsules lyophilisées: le piégeage est de 79 \pm 3 %. (Voir tableau II)

Exemple 10

Fabrication de microcapsules constituées de catéchine et d'ovalbumine co-réiculées par le chlorure de téréphtaloyle (CT).

30 Le protocole décrit à l'exemple 1 est appliqué en utilisant comme phase aqueuse une solution renfermant 10 % de catéchine et 2 % d'ovalbumine (SIGMA) dans la soude 2 M.

 On obtient un sédiment de microcapsules indépendantes de diamètre 10–20 μm .

Exemple 11

Fabrication de microcapsules constituées de catéchine et de protéines du lactosérum co-réticulées par le chlorure de téréphtaloyle.

- 5 Le protocole décrit à l'exemple 1 est appliqué en utilisant comme phase aqueuse une solution renfermant 10 % de catéchine et 3 % d'un concentré de protéines du lactosérum (Prosobel S65E, Bel Industries), dans la soude 2 M.

On obtient un volumineux sédiment jaune formé de belles microcapsules de diamètre 5–20 μm .

- 10 Stabilité : A l'état de suspension aqueuse, les microparticules peuvent être conservées au moins 1 mois à 20°C, et au moins 3 semaines à + 45°C : les microcapsules sont intactes, leur couleur n'est pas modifiée, et le surnageant est incolore.

- 15 Résultats de la détermination de l'activité anti-radicalaire sur microcapsules lyophilisées : le piégeage est de 64 ± 5 %. (IDA 147)

Exemple 12

- 20 Fabrication de microcapsules constituées de catéchine réticulée par le chlorure de sébacoyl (CS).

Le protocole décrit à l'exemple 7 est reproduit en utilisant comme phase aqueuse une solution renfermant 10 % de catéchine dans la soude 2 M.

On obtient des microcapsules de diamètre 5–25 μm .

- 25 Exemple 13

Fabrication de microcapsules constituées de catéchine et d'ovalbumine co-réticulées par le chlorure de sébacoyl (CS).

- 30 Le protocole décrit à l'exemple 7 est appliqué en utilisant comme phase aqueuse une solution renfermant 10 % de catéchine et 2 % d'ovalbumine dans la soude 2 M.

On obtient un volumineux sédiment formé de belles microcapsules de diamètre 5–20 μm .

Exemple 14

Fabrication de microcapsules constituées de catéchine et de protéines du lait co-réticulées par le chlorure de sébacoyl (CS).

5 Préparation de la phase aqueuse :

On mélange 4 ml de lait (Viva, CANDIA) à 2 ml de soude 6 M. On dissout dans cette solution de la catéchine à la concentration de 10 %.

On utilise 3 ml de la solution obtenue pour l'émulsionner dans les conditions décrites à l'exemple 7. La réticulation et les lavages sont ensuite effectués comme décrit à l'exemple 7.

On obtient un volumineux sédiment formé de belles microcapsules de diamètre 5–25 μm .

Exemple 15

15 Fabrication de microcapsules constituées d'oligomères procyanidoliques de pépins de raisins (OPC PR) réticulés par le chlorure de téréphtaloyle (CT).

Le protocole décrit à l'exemple 1 est appliqué en utilisant comme phase aqueuse une solution d'oligomères procyanidoliques de pépins de raisins (Leucocianidine, INDENA) à 10 % dans le tampon pH 11, et une vitesse d'agitation de 5 000 rpm. Les microcapsules sont lavées successivement dans le cyclohexane, dans l'alcool à 95 % additionné de 2 % de Tween 20[®], dans le méthanol et finalement dans l'eau distillée.

On obtient un sédiment de couleur chamois formé de belles microcapsules sphériques, transparentes. Le diamètre moyen déterminé à l'aide d'un granulomètre Coulter LS 100 (Coultronics) est de 6,57 $\mu\text{m} \pm 0,25$.

Stabilité : A l'état de suspension aqueuse, les microparticules peuvent être conservées au moins 3 mois à 4°C, à 20°C et à 45°C. Les microcapsules sont intactes, leur couleur n'est pas modifiée, et le surageant est incolore.

30

Détermination de l'activité anti-radicalaire sur microcapsules fraîches en suspension dans l'eau distillée (concentration d'environ 0,7 % en poids sec de microcapsules), voir tableau II.

Exemple 16

Fabrication de microcapsules constituées d'oligomères procyanidoliques de pépins de raisin (OPC PR) et de dextran co-réticulés par le chlorure de téréphtaloyle (CT).

Le protocole décrit à l'exemple 15 est appliqué en utilisant comme
5 phase aqueuse une solution renfermant 10 % d'OPC PR (Leucocianidine, INDENA) et 5 % de dextran (average mol. 41600, Sigma) dans le tampon pH 11.

On obtient un sédiment de couleur chamois formé de belles microcapsules indépendantes, transparentes, à paroi épaisse de diamètre 5-15 μm .
A l'état de suspension aqueuse, ces microcapsules peuvent être conservées au
10 moins 6 semaines à 20°C. Le surnageant reste incolore.

Exemple 17

Fabrication de microcapsules à partir d'extrait sec de myrtille et de chlorure de téréphtaloyle (CT).

15 On utilise un extrait sec hydroalcoolique de myrtille contenant des anthocyanosides en quantité correspondant à 15 % d'anthocyanidines (INDENA).

Le protocole décrit à l'exemple 1 est appliqué en utilisant comme phase aqueuse une solution à 10 % de cet extrait dans le tampon pH 11.

On obtient un sédiment de couleur rouge lie de vin, formé de belles
20 microcapsules de 2 à 15 μm de diamètre, transparentes et à membrane nettement visible. Les microcapsules se remettent très facilement en suspension dans l'eau, donnant une suspension de couleur uniforme. Appliquée sur la peau, elle ne laisse aucune tache. Après sédimentation, la suspension laisse un surnageant incolore. Il en est de même après 15 jours de conservation à 20°C ou à 45°C.

25

Exemple 18

Fabrication de microcapsules à partir de jus de raisin rouge et de chlorure de téréphtaloyle (CT).

On ajoute à 2 ml de jus de raisin ("Raisin rouge, pur jus"
30 BONNETERRE) 1 ml de tampon pH 11.

Le protocole décrit à l'exemple 1 est appliqué en utilisant ce mélange comme phase aqueuse et en utilisant une vitesse d'agitation de 5 000 rpm.

On obtient un sédiment de couleur blanc cassé, formé de microcapsules à paroi fine, de 1 à 4 μm de diamètre.

Exemple 19**Fabrication de microcapsules à partir de lyophilisat de jus de raisin rouge et de chlorure de téréphtaloyle (CT).**

On prépare un lyophilisat de jus de raisin ("Raisin rouge, pur jus"
5 BONNETERRE). On prépare ensuite une solution à 15 % de ce lyophilisat dans le tampon pH 11.

Le protocole décrit à l'exemple 1 est appliqué en utilisant ce mélange comme phase aqueuse.

On obtient un sédiment beige formé de belles microcapsules
10 transparentes, à membrane bien visible, de diamètre 10 à 30 μm .

Exemple 20**Fabrication de microcapsules à partir de jus de cassis et de chlorure de téréphtaloyle (CT).**

On ajoute à 2 ml de jus de cassis ("Nectar de cassis", EDEN) 1 ml de
15 tampon pH 11.

Le protocole décrit à l'exemple 1 est appliqué en utilisant ce mélange comme phase aqueuse et en utilisant une vitesse d'agitation de 5 000 rpm.

On obtient un sédiment de couleur rose pale, formé de microcapsules à
20 paroi fine, de 2 à 5 μm de diamètre.

Exemple 21**Fabrication de microcapsules à partir de vin rouge et de chlorure de téréphtaloyle (CT).**

On ajoute à 2 ml de vin rouge (Bordeaux: Château Grave de Blanquet,
25 1989) 1 ml de tampon pH 11.

Le protocole décrit à l'exemple 1 est ensuite reproduit en utilisant ce mélange comme phase aqueuse et en utilisant une vitesse d'agitation de 5 000 rpm.

On obtient un culot rose pâle formé de très petites microcapsules de 1 à
30 3 μm de diamètre.

Exemple 22

Fabrication de microcapsules à partir d'extrait de peau de raisin en poudre et de chlorure de téréphtaloyle (CT).

On prépare une solution à 10 % d'un extrait de peau de raisin en poudre ("Biocon grape skin extract powder", QUEST International) dans le tampon pH 11.

Le protocole décrit à l'exemple 1 est appliqué en utilisant ce mélange comme phase aqueuse et une solution à 2,5 % de CT.

On obtient un culot de couleur prune formé de microcapsules de diamètre 5–30 μm . Ces microcapsules se dispersent facilement dans l'eau, donnant une suspension de couleur lie de vin homogène ne tachant pas la peau. La suspension laisse après sédimentation un surnageant incolore.

Après un mois à 4°C ou à 45°C, le surnageant de la suspension aqueuse de microcapsules est toujours incolore, tandis que le culot de microcapsules a toujours une couleur prune.

Exemple 23

Fabrication de microcapsules à partir d'extrait sec de myrtille, d'oligomères procyanidoliques et de chlorure de téréphtaloyle (CT).

On utilise un extrait sec hydroalcoolique de myrtille contenant des anthocyanosides en quantité correspondant à 15 % d'anthocyanidines (INDENA).

On prépare une solution renfermant 10 % de cet extrait, et 5 % d'OPC PR (Leucocianidine, INDENA) dans le tampon pH 11.

Le protocole décrit à l'exemple 1 est appliqué en utilisant cette solution comme phase aqueuse.

On obtient un culot de microcapsules rouge framboise, de diamètre 5 à 15 μm , se dispersant facilement dans l'eau pour donner une suspension de couleur homogène. Après sédimentation, le surnageant est incolore.

Exemple 24

Fabrication de microcapsules constituées d'oligomères procyanidoliques de pépin de raisin (OPC PR) réticulés par le chlorure de téréphtaloyle (CT), et contenant une huile.

5 On prépare une solution à 10 % d' OPC PR (SARPAP) dans le tampon pH 11. On émulsionne 2 ml d'huile d'olive dans 12 ml de cette solution par agitation de 2 min à 5 000 rpm.

Puis, on abaisse la vitesse d'agitation à 3 000 rpm et on ajoute 60 ml de cyclohexane renfermant 5 % de Span 85®.

10 Après 3 min d'agitation on ajoute à l'émulsion 80 ml d'une solution à 5 % (p/v) de CT dans un mélange de chloroforme : cyclohexane 1:4 (v/v) et l'agitation est maintenue pendant 30 min.

Le milieu réactionnel est dilué par addition de 50 ml de cyclohexane, puis les microcapsules sont séparées par centrifugation et lavées par remise en suspension successivement dans le cyclohexane, dans l'eau additionnée de 2 % de Tween 20®, et finalement dans l'eau distillée.

15 On obtient des microcapsules de couleur chamois, flottant à la surface de l'eau. L'examen microscopique montre des vésicules sphériques contenant des gouttelettes brillantes réfringentes.

20

Exemple 25

Fabrication de microcapsules à partir d'oligomères procyanidoliques, de catalase et de chlorure de téréphtaloyle (CT).

25 On prépare une solution renfermant 10 % d'OPC PR (Leucocianidine, INDENA) et 3 % de catalase (de foie de bovin, C-10, SIGMA) dans le tampon pH 11.

Le protocole décrit à l'exemple 1 est appliqué en utilisant cette solution comme phase aqueuse.

30 On obtient de belles microcapsules de couleur chamois, de diamètre 10-30 µm.

Lorsqu'on prélève avec une spatule une petite quantité de microcapsules fraîchement préparées et qu'on les met au contact d'eau oxygénée à 110 volumes, on observe immédiatement une mousse abondante, ce qui montre

que la catalase contenue dans les microcapsules conserve une activité enzymatique.

Exemple 26

5 Mise en évidence de l'activité anti-radicalaire des microcapsules selon l'invention

Différentes microcapsules selon l'invention ont été testées pour leur capacité à piéger les radicaux libres.

Le test utilisé était le test dit "test NBT" (nitrobleu de tétrazolium), dont le principe utilise la réaction de réduction du NBT en une substance colorante
10 bleue, le bleu de formazan, par des anions superoxydes O_2^- formés à partir du système enzymatique hypoxanthine - xanthine oxydase. La xanthine oxydase catalyse l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine puis en acide urique avec formation d'anions superoxydes. Si le composé testé, introduit dans le milieu réactionnel, possède une activité anti-radicalaire, il "piégera" les anions
15 superoxydes et, de ce fait, réduira la formation de colorant bleu.

Ce test est bien connu de l'homme de l'art et a été utilisé et décrit notamment par : DE LAMIRANDE E. et al., Fertility and sterility, 1993, 52 (6), 1291-5 ; RAMESH Chander et al., Biochemical Pharmacology, 1992, 44 (1), 180-183.

20 La formation du bleu de formazan est déterminée colorimétriquement, par exemple au moyen d'un spectrophotomètre UV - visible, à la longueur d'onde de 560 nm.

La formation de ce colorant en fonction du temps est linéaire pendant les cinq premières minutes. L'activité réductrice de l'anion superoxyde sera donc
25 exprimée par la pente de la droite obtenue. Cette pente, rapportée à celle d'un témoin ne comportant pas de "piégeur" de radicaux libres, permettra d'établir l'efficacité de l'effet piégeur du produit testé.

Mode opératoire

30

1 - Réactifs :

[T] : Tampon TRIS-HCl 0,05 M pH 7,4 (TRIZMA PRE-SET pH crystals, SIGMA)

[N] : Nitrobleu de Tétrazolium 10^{-3} M (Grade III, SIGMA) préparé dans [T]

[H] : Hypoxanthine $0,5.10^{-2}$ M, préparée dans [T]

[X.O] : Xanthine Oxydase 1,67 U/ml préparée dans [T]

5 Les solutions d'hypoxanthine et de xanthine oxydase sont préparées extemporanément ; la solution de N.B.T. peut être conservée plusieurs jours au réfrigérateur à $+4^{\circ}\text{C}$ et à l'obscurité.

2 – Préparation des échantillons :

10 Les produits essayés, c'est-à-dire les microcapsules de flavonoïdes réticulés selon l'invention, ont été dispersés dans la solution [T] à la concentration de 1 mg de produit par ml de tampon. On a ainsi utilisé soit des microcapsules préalablement lyophilisées que l'on a dispersées directement dans la solution tampon, soit des microcapsules séparées par centrifugation d'une suspension fraîchement obtenue selon les procédés décrits dans les exemples précédents.

15 A titre d'essai comparatif, on a également préparé une solution de flavonoïde non réticulé, à une concentration de 1 mg/ml dans [T].

3 – Matériel :

20 Les analyses ont été effectuées sur un spectrophomètre de type UV – visible relié à un enregistreur. La longueur d'onde est réglée à 560 nm.

4 – Mise en oeuvre :

25 A chaque analyse de produit, trois séries de cuves pour spectrophotomètre sont préparées à partir des réactifs et des dispersions ou solutions de produits à essayer décrits précédemment. Le contenu de ces cuves est résumé dans le tableau I ci-dessous, dans lequel les quantités de produits ou réactifs sont exprimées en ml.

TABLEAU I

	ESSAI	REACTIFS (ml)			
		[T]	[N]	[H]	[E]
CUVES 0	0 %	2,4	0,1	0,5	---
CUVES 1	100 %	2,3	0,1	0,5	---
CUVES 2	X	2,2	0,1	0,5	0,1

[E] : échantillon à étudier.

5

Après homogénéisation, ces solutions sont équilibrées avec l'air ambiant, à 25° + ou - 1°C pendant 20 min. Au bout de 20 min, chacune de ces cuves fait l'objet d'un enregistrement spectrophotométrique pendant 5 min. La cuve 0 est enregistrée directement.

10

L'enregistrement des cuves 1 et 2 ne commence que sitôt après avoir disposé, dans le milieu réactionnel, 0,1 ml de la solution de xanthine oxydase.

15

Plus précisément, l'enregistrement des cuves 2 sera effectué à un temps précis, par exemple à 2, 3, 4 ou 5 min après l'introduction de l'enzyme. On aura pris soin, avant d'effectuer la lecture photométrique, d'éliminer, par exemple par centrifugation, les microcapsules de la solution contenue dans les cuves. Il est donc nécessaire, en début d'expérience de préparer un nombre suffisant de cuves 2 pour réaliser les lectures photométriques aux différents temps désirés.

20

L'enregistrement spectrophotométrique des cuves 0 donne la pente moyenne P0 qui est très voisine de 0. Celui des cuves 1 donne la pente moyenne P1 et représente le 100 %, c'est-à-dire l'effet maximal de l'anion superoxyde O₂⁻. Enfin, celui des cuves 2 donne la pente moyenne P2 qui est intermédiaire entre P0 et P1. Cette pente traduit l'inhibition due à "l'effet piège" des produits analysés.

Le pourcentage d'inhibition "A" est donné par la relation :

25

$$A = \frac{(P1 - P0) - P2}{P1 - P0} \times 100$$

Pour chaque analyse, trois essais ont été effectués ; ces essais ont donné lieu à des moyennes. L'ensemble de ces moyennes sont rassemblées dans le tableau II ci-dessous.

TABLEAU II

Produit testé N° exemple	OPC PR non réticulé	Ex. 1	Ex. 3	Ex. 5	Ex. 6	Ex. 9	Ex. 11	Ex. 15
Activité anti- radicalaire A %	91±2	81±4	51±1	71±2	83±1	79±3	64±5	78±2

OPC PR = Oligomère ProCyanidolique de Pépins de Raisin.

5

Remarque :

Toutes les microcapsules testées avaient été préalablement lyophilisées, à l'exception des microcapsules de l'exemple 15 qui avait été séparées par centrifugation d'une suspension fraîchement obtenue.

10

Ces résultats démontrent que les flavonoïdes réticulés selon l'invention, sous forme de microcapsules, ont, de manière surprenante, conservé une activité anti-radicalaire sensiblement de même importance.

15

Ainsi, les microcapsules selon l'invention ont conservé l'activité des flavonoïdes dont elles sont issues et peuvent être utilisées avantageusement dans ce but dans différentes compositions, notamment cosmétiques ou pharmaceutiques, tout en présentant une très grande stabilité.

Diverses formulations de compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, notamment dermatologiques, sont données ci-après.

20

Exemple 27

Composition de base pour composition cosmétique ou pharmaceutique.

25

On disperse des microcapsules lyophilisées d'OPC réticulés telles qu'obtenues selon l'un quelconque des exemples précédents 1 à 8, 15 ou 16, à la concentration de 0,1 % dans un excipient gras, par exemple un excipient gras disponible dans le commerce de dénomination commerciale Cold Cream naturel des Laboratoires Roche Posay. On constate que les microcapsules se répartissent très facilement dans l'excipient et donnent une préparation d'aspect homogène présentant une très légère teinte rosée.

Cette composition est particulièrement stable.

30

Exemple 28**Composition sous forme d'un gel protecteur.**

Cette composition présente les ingrédients suivants en pourcentage en poids :

5		% en poids
	Eau.....	64,30
	Conservateur imidazolin urée.....	0,20
	Carbomer 940®.....	0,50
	Hydroxyde de sodium à 10 %.....	1,90
10	Alcool 96°.....	20,00
	Suspension de microcapsules d'oligomères procyanidoliques de pépins de raisin à 0,7 %, selon l'exemple 15.....	14,30
		100,00

Mode opératoire de préparation :

15 On prépare d'abord le gel de Carbomer 940 de façon classique, à savoir que l'on dissout le conservateur dans l'eau, puis on disperse le carbomer 940. Ensuite, on neutralise par la solution de soude sous agitation. On ajoute l'alcool, et enfin, on ajoute sous agitation la suspension de microcapsules en obtenant ainsi une composition sous forme d'un gel.

20 Ce gel s'applique sur la peau, par exemple du visage ou des mains, et permet ensuite l'application d'une crème et/ou d'un maquillage.

Exemple 29**Composition cosmétique sous forme de crème de jour**

25 Cette composition se compose de trois phases A, B, C, respectivement suivantes :

Phase A :

		% en poids
30	Steareth 2	0,8
	Steareth 21	2,2
	Cétyl palmitate	1,5
	Alcool stéarylique	1,8
	Glycéryl monostéarate	1,5

	Caprylic capric triglycérade	4,6
	Acide stéarique	2,6
	Perhydrosqualène	11,0
	Parabens	0,5
5	<u>Phase B</u>	
	Eau	57,20
	Méthyl paraben	0,15
	Carbomer 940	0,20
10	<u>Phase C</u>	
	Eau	1,26
	Sodium hydroxyde	0,14
15	<u>Phase D</u>	
	Suspension de microcapsules d'oligomères procyanidoliques de pépins de raisin (OPC PR) à 0,7 % selon l'exemple 15	14,3
	<u>Phase E</u>	
20	Parfum	<u>0,25</u> 100,00

Mode opératoire de préparation :

25 On prépare la phase grasse (phase A) de manière classique en mélangeant les ingrédients indiqués ci-dessus, puis on chauffe à 85°C.

On prépare ensuite la phase aqueuse (phase B) de la manière suivante :

- on chauffe l'eau à 85°C, dans laquelle on dissout le conservateur,
- ensuite, on disperse le carbomer 940, et on maintient la température à 85°C.

30 Dans un mélangeur agitateur de type YSTRAL[®], on verse lentement la phase aqueuse B sur la phase grasse A. On poursuit l'agitation tout en laissant refroidir le mélange. Lorsque la température atteint 70°C, on neutralise avec la phase C (solution de soude). Puis, à 40°C, on ajoute la suspension de microcapsules d'OPC PR (phase D). On poursuit toujours l'agitation tout en laissant

refroidir, et on parfume à 35°C (phase E). On agite encore, jusqu'à ce que l'émulsion huile dans eau obtenue atteigne la température ambiante.

La stabilité de cette crème a été déterminée. Conservée à l'étuve à 40°C, elle n'a subi aucune modification de couleur après un mois, contrairement à un échantillon témoin de crème préparée à partir des phases A, B, C, E et contenant des OPC non réticulés, placé dans les mêmes conditions.

On obtient ainsi une crème de jour qui peut être appliquée régulièrement sur la peau, par exemple du visage ou des mains.

10

15

20

25

30

REVENDECATIONS

1. Microcapsules, caractérisées en ce qu'elles comprennent une paroi à
5 base de flavonoïde(s) réticulé(s), en particulier au moyen d'une réticulation inter-
faciale entre le(s) flavonoïde(s) et un chlorure de diacide.

2. Microcapsules selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles
comprennent une protéine ou un polysaccharide, ou un mélange des deux.

3. Microcapsules selon la revendication 2, caractérisées en ce que la
10 paroi d'une microcapsule comprend une protéine et/ou un polysaccharide co-
réticulé avec le flavonoïde précité.

4. Microcapsules selon l'une des revendications 2 ou 3, caractérisées en
ce que la protéine précitée est douée d'une activité biologique spécifique, telle
qu'une activité enzymatique, comme par exemple la catalase, la superoxyde
15 dismutase, ou la glutathion peroxydase, cette activité pouvant s'ajouter à l'activité
propre du flavonoïde.

5. Microcapsules selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisées en
ce qu'elles sont préparées à partir de flavonoïdes purs ou de mélanges naturels ou
non contenant des flavonoïdes, tels que par exemple les jus de fruits ou les extraits
20 de plantes ou de parties de plantes.

6. Microcapsules selon l'une des revendications précédentes, caracté-
risées en ce que les flavonoïdes précités peuvent être choisis parmi le groupe
consistant d'une flavone, telle que l'apigénol, le lutéolol, un flavonol comme la
quercétine, le kaempferol, ou un hétéroside de flavonols, comme la rutine et ses
25 dérivés, une flavanone comme la flavanone, la naringénine, l'hespérétine, ou un
hétéroside de flavanones comme la naringine, l'hespéridine, la diosmine, ou un
dérivé de flavanones comme le diosmoside, une chalcone telle que
l'isoliquirtigénine ou l'hespéridine méthylchalcone, un flavanonol tel que le
taxifoliol ou une substance dérivée de taxifoliol telle que la silybine, la
30 silychristine, la silydianine, un flavan-3-ol tel que la (+) catéchine, la (-)
épicatechine, un polymère formé d'unités de structure de base flavan-3-ol,
généralement désigné sous le nom de "proanthocyanidine" ou sous l'expression
"tanin condensé", en particulier un oligomère comprenant de 2 à 8 de ces unités,
appelé généralement "oligomère procyanidolique" (OPC), un anthocyanoside

comme le malvoside ou un mélange contenant un ou plusieurs flavonoïdes, en particulier sous la forme d'extraits de fruits ou d'extraits de plantes ou de parties de plantes.

5 7. Microcapsules selon la revendication 6, caractérisées en ce que les
mélanges contenant des flavonoïdes peuvent comprendre des mélanges de
citroflavonoïdes extraits de divers Citrus (Rutacées), un mélange de flavonoïdes
extrait de Silybum marianum (Composées) ou la silymarine, les extraits de Ginkgo
biloba (Ginkgoacées), les extraits riches en anthocyanosides de myrtille, de fruits
de cassis, de peaux de raisin, de feuille de vigne rouge, les jus de fruits tels que les
10 jus de raisin, de cassis, tels quels ou concentrés ou desséchés notamment par
nébulisation ou lyophilisation, les vins rouges, tels quels ou concentrés ou
desséchés, ou leurs divers mélanges.

8. Microcapsules selon l'une des revendications 2 à 7, caractérisées en
ce que la protéine précitée peut être choisie parmi le groupe consistant des
15 albumines comme la sérumalbumine, l'ovalbumine, l'alpha-lactalbumine, les
globulines, le fibrinogène, la caséine, les protéines végétales telles que les
protéines du soja, les glutélines qui de préférence auront été dégradées, les
scléroprotéines solubilisées, le collagène, l'atélocollagène, la gélatine, les
hydrolysats de gélatine, les peptones, l'hémoglobine, les enzymes telles que la
20 catalase, la superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase, des mélanges
contenant des protéines hydrophiles, tels que le lait entier ou écrémé totalement ou
partiellement, le lait en poudre, le lait condensé, les protéines du lactosérum, la
farine de soja, les mélanges d'atélocollagène et de glycosaminoglycanes.

9. Microcapsules selon l'une des revendications 2 à 8, caractérisées en
25 ce que le polysaccharide précité peut être choisi parmi le groupe consistant des
dextrans, de l'acide alginique et ses sels hydrosolubles, en particulier l'alginate de
sodium, les gommes végétales, les carraghénanes, les pectines, les dérivés solubles
d'amidon, les dérivés solubles de cellulose, les glycosaminoglycanes.

10. Microcapsules selon l'une des revendications précédentes, caracté-
30 risées en ce qu'elles sont préparées par réticulation interfaciale à partir d'une
émulsion de type eau-dans-l'huile dont la phase aqueuse contient de 1 % à 40 %,
de préférence entre 1 et 20 % en poids de flavonoïdes par rapport au poids total de
la phase aqueuse ; lorsque une protéine et/ou un polysaccharide précité est présent,
la concentration totale dans la phase aqueuse de cette ou de ces substance(s) est

comprise avantageusement entre 0,1 et 20 % en poids, de préférence entre 1 et 5 % en poids, par rapport au poids total de la phase aqueuse.

11. Microcapsules selon l'une des revendications précédentes, caractérisées en ce qu'elles contiennent une ou plusieurs substances actives à l'état de solution, de suspension ou d'émulsion, en particulier une substance minérale
5 réfléchissante des radiations solaires, de préférence insoluble, une huile végétale ou une solution huileuse contenant une substance active liposoluble tel qu'un filtre solaire liposoluble.

12. Microcapsules selon la revendication 11, caractérisées en ce que la
10 substance active précitée incorporée dans les microcapsules est choisie parmi le groupe consistant en une substance minérale réfléchissante des radiations solaires, telle qu'un oxyde de fer, l'oxyde de titane, l'oxyde de zinc, le talc, le kaolin, une huile végétale telle qu'une huile de germes de céréales ou une huile de foie de poisson désodorisée, ou une solution huileuse d'une substance liposoluble telle que la
15 vitamine A, la vitamine D2, la vitamine E ou tocophérol, un acide gras essentiel tel que l'acide linoléique, l'acide linoléique, l'acide arachidonique, une céramide, un dérivé liposoluble d'acide ascorbique tel que le palmitate d'ascorbyle, ou un filtre solaire liposoluble tel qu'un ester cinnamique, un ester paraaminobenzoïque, un ester salicylique, une benzophénone, le benzylidène camphre et ses dérivés, un
20 dérivé du dibenzoylméthane, un benzimidazole, ou une substance photoactive telle que le bergaptène ou tout autre dérivé du psoralène, ou encore un mélange contenant plusieurs substances actives.

13. Microcapsules selon l'une des revendications précédentes, caractérisées en ce qu'elles présentent un diamètre compris entre 0,1 μm (micromètre) et
25 3 mm.

14. Procédé de fabrication de microcapsules, caractérisé en ce qu'on réalise une réticulation interfaciale d'une émulsion de type eau-dans-l'huile, comprenant les étapes essentielles suivantes :

30 a) on prépare une solution aqueuse contenant le flavonoïde ou le mélange de flavonoïdes à réticuler,

b) on émulsionne cette solution aqueuse dans une phase hydrophobe, de sorte que la phase hydrophobe constitue la phase continue dans laquelle la phase aqueuse forme la phase dispersée,

5 c) on ajoute à l'émulsion ainsi obtenue l'agent réticulant dissous dans un liquide miscible à la phase hydrophobe, sous agitation, pour réaliser une réticulation inter-faciale de l'agent réticulant et du ou des flavonoïde(s) contenu(s) dans la phase aqueuse jusqu'à la formation de microcapsules dont la paroi comprend le ou les flavonoïde(s) réticulé(s) par l'agent réticulant,

10

d) on recueille les microcapsules ainsi formées.

15 15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce qu'on ajoute à la solution aqueuse préparée à l'étape a) précitée une protéine et/ou un polysaccharide, la paroi des microcapsules formées à l'étape c) précitée comprenant le ou les flavonoïde(s) co-réticulé(s) avec ladite protéine et/ou ledit polysaccharide, par l'agent réticulant.

16. Procédé selon la revendication 14 ou 15, caractérisé en ce que les microcapsules recueillies à l'étape d) précitée sont lyophilisées.

20 17. Procédé selon l'une des revendications 14 à 16, caractérisé en ce que l'agent réticulant comprend un chlorure de diacide, de préférence choisi parmi le groupe consistant d'un chlorure de diacide aliphatique ou aromatique, tel que le chlorure de sébacoyle, le chlorure de succinyle, le chlorure d'adipoyle, le chlorure de téréphtaloyle, le chlorure de glutaryle.

25 18. Procédé selon l'une des revendications 14 à 17, caractérisé en ce que la concentration en chlorure de diacide est comprise entre 0,2 % et 10 % en poids du poids total du milieu réactionnel.

30 19. Procédé selon l'une des revendications 14 à 18, caractérisé en ce que le pH de la réaction est compris entre 8 et 14, et encore mieux entre 9 et 12 et peut être assuré par une solution tampon ou une solution d'un agent alcalin tel que la soude ou la potasse.

20. Procédé selon l'une des revendications 14 à 19, caractérisé en ce que la phase hydrophobe non miscible à la phase aqueuse précitée est réalisée à partir de substances liquides hydrophobes choisies parmi le groupe consistant des

hydrocarbures halogénés ou non, tels que le cyclohexane, le chloroforme ou le dichlorométhane, des esters d'acides gras, tels que le myristate d'isopropyle ou l'oléate d'éthyle, des mélanges d'esters d'acides gras tels que par exemple le produit Dragoxat[®], des huiles végétales, telles que l'huile d'olive, l'huile d'amande douce
5 ou l'huile d'arachide, des huiles minérales, telles qu'une huile de paraffine, et tout mélange de ces substances liquides hydrophobes.

21. Procédé selon l'une des revendications 14 à 20, caractérisé en ce qu'on incorpore une ou plusieurs substances actives à la solution aqueuse de flavonoïde, à l'état de solution, de suspension ou d'émulsion, en particulier une
10 substance minérale réfléchissante des radiations solaires, de préférence insoluble, une huile ou une solution huileuse de substance liposoluble, tel qu'un filtre solaire liposoluble.

22. Procédé selon l'une des revendications 14 à 21, caractérisé en ce qu'on réalise des lavages des microcapsules formées, afin d'éliminer l'agent réticulant en excès ainsi que le ou les flavonoïde(s) n'ayant pas réagi ou non encapsulé(s)
15 dans les microcapsules.

23. Composition, en particulier composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, composition diététique, ou composition alimentaire, caractérisée en ce qu'elle comprend des microcapsules à paroi de
20 flavonoïdes réticulés, telles que définies à l'une quelconque des revendications 1 à 13, ou obtenues par la mise en oeuvre du procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 22.

24. Composition selon la revendication 23, caractérisée en ce que la concentration en microcapsules de flavonoïdes est comprise entre 0,01 et 10 % en poids du poids total de la composition finale, encore mieux entre 0,1 et 5 % en
25 poids de la composition finale.

25. Composition selon la revendication 23 ou 24, caractérisée en ce que les microcapsules à paroi de flavonoïdes réticulés se présentent sous forme de microcapsules brutes de fabrication dites fraîches.

30 26. Composition selon la revendication 23 ou 24, caractérisée en ce que les microcapsules à paroi de flavonoïdes réticulés se présentent sous forme desséchée, notamment par lyophilisation.

27. Composition selon l'une des revendications 23 à 26, caractérisée en ce qu'elle est destinée à prévenir le vieillissement cutané, notamment le vieillissement actinique.

5 28. Méthode de traitement cosmétique d'un être humain pour la prévention du vieillissement cutané, notamment du vieillissement actinique dû généralement aux radicaux libres, caractérisée en ce qu'on applique une quantité efficace de microcapsules à paroi de flavonoïdes réticulés, telles que définies à l'une quelconque des revendications 1 à 13, éventuellement incluses dans un excipient, véhicule ou support cosmétiquement ou pharmaceutiquement
10 acceptable, sur les zones de la peau ou des cheveux sensibles à l'action des radicaux libres, notamment les radicaux libres résultant d'une exposition actinique.

29. Méthode de traitement cosmétique selon la revendication 28, caractérisée en ce que la concentration en microcapsules est habituellement comprise entre 0,01 et 10 % en poids, et de préférence entre 0,1 et 5 % en poids de la
15 composition contenant les microcapsules.

30. Procédé de préparation d'une composition incorporant un ou plusieurs flavonoïdes, caractérisé en ce qu'en vue de prévenir toute modification de coloration de la composition au cours du temps, tout en conservant l'activité des flavonoïdes, notamment l'activité biologique, ces derniers sont incorporés dans
20 ladite composition sous forme de microcapsules telles que définies selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 ou obtenues par la mise en oeuvre du procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 22.

31. Procédé selon la revendication 30, caractérisé en ce que la composition est choisie parmi le groupe consistant d'une composition cosmétique ou
25 pharmaceutique, notamment dermatologique, d'une composition diététique, ou d'une composition alimentaire.

32. Procédé selon la revendication 30 ou 31, caractérisé en ce que l'activité conservée par les flavonoïdes est une activité anti-radicalaire et/ou anti-oxydante.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 496166
FR 9401146

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A,D	CRITICAL REVIEWS IN FOOD SCIENCE AND NUTRITION, vol.28, no.4, 1989, FLORIDA pages 273 - 314 F. J. FRANCIS 'Food Colorants: Anthocyanins' ---	
A,D	BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, vol.44, no.1, 7 Juillet 1992, OXFORD pages 180 - 183 'Picroliv, picroside-I and kutkoside from Picrorhiza kurrooa are scavengers of superoxide anions' ---	
A,D	JOURNAL OF POLYMER SCIENCE, vol.XL, 1959 pages 399 - 406 W. M. EARECKSON 'Interfacial Polycondensation. X. Polyphenyl Esters' -----	
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.9)
		B01J A61K A23L
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
5 Octobre 1994		Meertens, J
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- & : membre de la même famille, document correspondant</p>		